

Aus der Universitätsfrauenklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Anderes)
Arbeit unter Leitung von Priv. Doz. Dr. E. Glatthaar

Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen uterusaktiver Stoffe im mütterlichen und fetalen Blut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

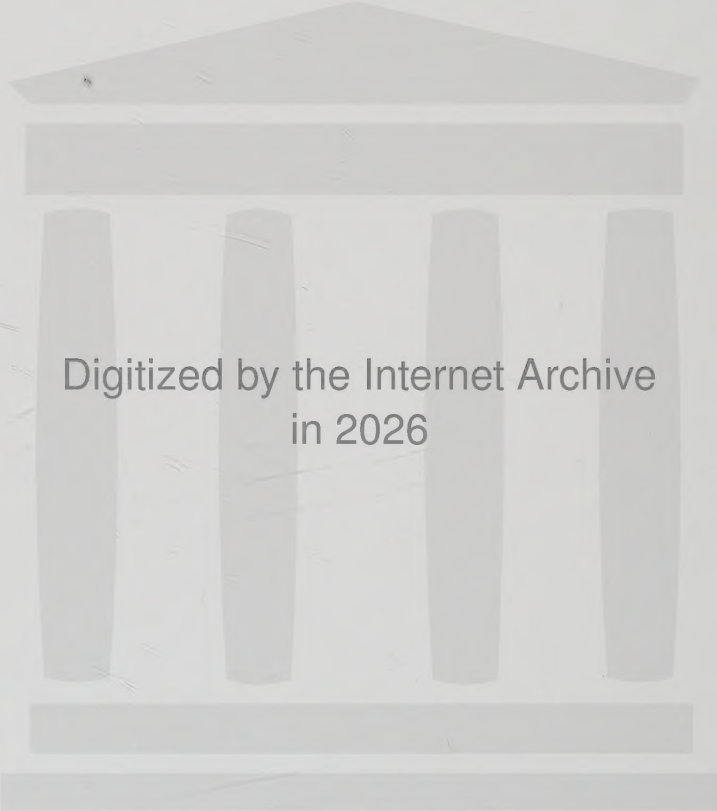
ALBERT DOSWALD

von Neuheim

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Anderes

Zürich 1949

Druckereigenossenschaft Aarau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507215_0134

Aus der Universitätsfrauenklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Anderes)
Arbeit unter Leitung von Priv. Doz. Dr. E. Glatthaar

*Experimentelle Untersuchungen
über das Vorkommen uterusaktiver Stoffe
im mütterlichen und fetalen Blut*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

ALBERT DOSWALD

von Neuheim

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Anderes

Zürich 1949

Druckereigenossenschaft Aarau



ÜBERSICHT

- I. Einleitung
- II. Problemstellung
- III. Eigene Versuche
- IV. Diskussion
- V. Zusammenfassung

I. Einleitung

Viele biologische Vorgänge scheinen artspezifisch an einen annähernd gleichbleibenden zeitlichen Ablauf gebunden zu sein. So zeigt auch die Schwangerschaftsdauer unter Berücksichtigung der biologischen Streubreite eine Konstanz, die durch den artspezifisch festgelegten Ablauf der fetalen Entwicklung bedingt ist. Deshalb sind wir gewohnt, die Schwangerschaftsdauer, wie etwa die Jahreszeiten, als eine Art Naturkonstante zu betrachten, und es war eigentlich von jeher weniger der Zeitpunkt des Geburtseintrittes, als vielmehr die Frage nach seiner Ursache, nach der Natur der die Geburt auslösenden Kräfte, die im Mittelpunkt des Interesses stand.

Seit dem Altertum wurde die Frage nach der Ursache des Geburtseintrittes in sehr verschiedener Weise beantwortet. In früheren Zeiten bestand im allgemeinen die Tendenz, diesen Vorgang auf einen bestimmten Faktor zurückzuführen. Immer mehr setzte sich aber die Erkenntnis durch, daß dieses komplexe Geschehen auf dem Zusammenspiel zahlreicher Einzelfaktoren beruht, wobei der Einfluß der einzelnen Faktoren verschieden stark hervortreten kann. Fast alle diese geburtsauslösenden Kräfte bildeten zu einer Zeit Grundlage einer Theorie. Es ist für uns nicht nur von historischem Interesse, wenn wir bei der Suche nach der auslösenden Komponente dieser vielen Einzelfaktoren die bisher aufgestellten Theorien über die Ursache des Geburtseintritts kurz überblicken.

1. Hippokrates sah in der Geburt eine aktive Handlung des Kindes. Durch den Hunger getrieben leite dieses selbst die Geburt ein, indem es mit den Füßen gegen den Fundus uteri stemme und so allmählich den Muttermund erweitere. Den weiteren Geburtsverlauf stellte er sich als eine Folge der Schwerkraft vor. Trotzdem schon Galen (131 v. Chr.) eine richtige Ansicht über die Geburtskräfte hatte, die Kontraktionen des Uterus und ihren Einfluß auf die Erweiterung des Muttermundes erkannte, pflichtete das ganze Altertum (Aristoteles 384—322 v. Chr.), das Mittelalter (Aetius v. Amida 530, Avicenna 1036), ja sogar die Neuzeit (Friedrich 1831) den hippokratischen Anschauungen bei.

Die neueren Theorien stellen demgegenüber vor allem die Kräfte des mütterlichen Organismus in den Vordergrund.

2. Die *Dehnungstheorie* (M o r i c e a u) gibt der Auffassung Ausdruck, daß bei der passiven Ausdehnung des Uterus durch die Frucht seine Bewegungszentren gereizt werden, wodurch die Wehentätigkeit in Gang gesetzt würde. Für diese Theorie sprechen die Vorgänge bei Mehrlingsschwangerschaft und Hydramnion, indem hier die Geburt häufiger frühzeitig erfolgt. Gegen diese Anschauung sprechen die Untersuchungen über die Anordnung der Muskelfasern im Uterus, welche zeigen, daß unter normalen Verhältnissen auch am Ende der Schwangerschaft keine Wanddehnung besteht, die zu Spannungen führen könnte.

3. Nach der *Drucktheorie* (P e t i t, D u b o i s, K i l i a n) sollen durch Druck des vorangehenden Teiles auf die Zervix die Frankenhäuserschen Zervikalganglien als Motilitätszentren erregt werden. Die Beobachtung, daß bei liegenden Frauen die Wehentätigkeit geringer ist, und daß Frauen, die am Ende der Schwangerschaft bettlägerig sind, nicht selten eine längere Schwangerschaftsdauer zeigen, scheinen diese Theorie zu bestätigen. Widerlegt wird sie durch die Beobachtung, daß auch hochstehender Kopf und Querlage den Geburtseintritt nicht wesentlich verzögern.

4. Die *Fremdkörpertheorie* (N ä g e l i) basiert auf der Beobachtung, daß an der Placenta gegen Ende der Schwangerschaft nekrobiotische Prozesse auftreten. Dadurch löst sich die Verbindung zwischen Ei und Uterus immer mehr, sodaß das Ei schließlich zum Fremdkörper wird, gegen den der Uterus mit Ausstoßungsversuchen reagiert.

5. Unter den Faktoren chemischer Natur, die für den Geburtseintritt verantwortlich sein sollen, wäre die *Aenderung im Gasgehalt des Blutes* (B r o w n - S é q u a r d) zu erwähnen. Die am Ende der Schwangerschaft in der Placenta auftretenden Venenthrombosen führen zwangsläufig zu einer Steigerung der Kohlensäurespannung im Blute. Diese soll nun direkt oder auf dem Umweg über das Zentralnervensystem die Wehentätigkeit auslösen. Experimentelle Untersuchungen, die darüber angestellt wurden (O s e r und S c h l e s i n g e r), scheinen die Theorie zu bestätigen, während die Resultate von B a s c h und H o f f m a n dagegen sprechen.

R u n g e nahm an, daß die herabgesetzte Sauerstoffspannung des mütterlichen Blutes Ursache des Geburtseintrittes sei. Versuche, bei denen er mit Kohlensäureüberladung des Blutes ohne Sauerstoffverminderung arbeitete, ergaben nur kurze Erregungen des Uterus, die rasch nachließen. Erst eine verminderte Sauerstoffspannung führte zu anhaltenden Kontraktionen.

Von Hassse sprach die Vermutung aus, daß nicht die Aenderung im Gasgehalt des mütterlichen Blutes, sondern diejenige des fetalen für den Geburtseintritt maßgebend sei, da dieses durch die Aenderung des Kreislaufes gegen Ende der Schwangerschaft kohlensäurereicher und sauerstoffärmer werde.

6. Physiologie und Pharmakologie stellten die *ionalen Wechselwirkungen* auf Organfunktionen fest und zeigten die Bedeutung des Ionen-gleichgewichts sowohl für den Muskeltonus als auch den Ablauf der Nervenimpulse auf. Loe b stellte den Begriff der «äquilibrierten Lösung» im Blutplasma auf, welches die Ionen in optimaler Mischung enthält. Das Ionengleichgewicht wird gewährleistet durch ein bestimmtes Mengenverhältnis von Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Einen wichtigen Ionen-Antagonismus bildet das Calcium zum Kalium, indem Kalium allgemein die zelluläre Erregbarkeit steigert, welche durch Calcium gedämpft wird. Das Serumcalcium des Neugeborenen und des Kindes ist leicht erhöht und bei der Frau durchschnittlich niedriger als beim Mann. Am Ende der Schwangerschaft und während der Laktation ist der Blutcalciumspiegel der Mutter noch tiefer als gewöhnlich.

7. Die Tatsache, daß der Uterus zur Zeit der Menses am stärksten ansprechbar ist, führte als Konsequenz zur Ansicht, daß die *Kumulativwirkung der zehnmal ausgebliebenen Menstruation* am Ende der Schwangerschaft die Wehentätigkeit auslöse (Mend l, Taylor, Smith und Meriot).

8. Den Einfluß *nervöser Vorgänge* auf die Geburtsauslösung beweisen psychische Traumen und Schreckereignisse. Die Annahme, daß das Zwischenhirn das übergeordnete Zentrum bildet, welches die Hypophyse bei psychischen Traumen in ihrer hormonalen Sekretion beeinflusst, würde diese Erfahrungstatsachen wissenschaftlich erklären. Bei den Tieren ist der Einfluß des Nervensystems auf die Sexualfunktionen bewiesen. So erfolgt z. B. beim Kaninchen der Follikelsprung nicht spontan, sondern wird durch die Kohabitation hervorgerufen.

Bei diesen Theorien stehen für die Geburtsauslösung vor allem mütterliche Faktoren im Vordergrund, während der Fetus mehr passiv mitwirkt. Die folgenden Theorien richten ihr Augenmerk auf die Wechselwirkung zwischen mütterlichem und kindlichem Organismus. Dabei kommt der Frucht wieder eine aktive Rolle zu, wenn auch nicht mehr im hippokratischen Sinne.

9. So gehen die *immunbiologischen Theorien* von der Vorstellung aus, daß im Fetus Stoffe produziert werden, die über den Kreislauf ins mütterliche Blut gelangen und dort als Antigen wirken. Wenn die Anti-

körperbildung im mütterlichen Organismus ein gewisses Niveau erreicht hat, soll es durch Immunitätsvorgänge zur Geburtseinleitung kommen. Bekannt wurden die Untersuchungen bei den zusammengewachsenen Schwestern Blaszek. Als eine der Schwestern Gravida wurde, zeigten sich bei der nichtschwangeren Zwillingschwester Schwangerschaftsveränderungen. Sauerbruch und Heyde wurden dadurch zu Versuchen angeregt. Durch Parabiose brachten sie Ratten in enge Verbindung. Einige Stunden vor der Geburt erkrankte das nichtgravide Tier an schweren Störungen, meist in Form von Krämpfen.

Aus ihren Versuchen schlossen die beiden Autoren, daß in der Schwangerschaft und während der Geburt Stoffe gebildet werden, die für den graviden Organismus ungefährlich, für den nichtgraviden schwer toxisch sind. Heyde versuchte nun die Natur dieser Stoffe aufzuklären. Durch Injektion von fetalem Serum bei Graviden kam es in einzelnen Fällen zum Auftreten von Wehen und sogar zur Auslösung der Geburt. Der Autor faßt den Geburtseintritt als Folge einer Anaphylaxiereaktion auf, wobei fetale Eiweißstoffe als Antigen im mütterlichen Körper Antikörper erzeugen. Analoge Untersuchungen von anderer Seite (Guggisberg, Esch u. a.) haben diese Auffassung nicht bestätigt.

10. Die *innersekretorische Theorie* basiert vor allem auf der Kenntnis der hormonalen Aktivität des Hypophysenhinterlappens (H.H.L.). Eine Vermehrung des oxytoxischen Prinzips des H.H.L. im Blut am Ende der Gravidität ist allerdings nicht mit Sicherheit bewiesen. Bei Ratten trat nach Entfernung des H.H.L. die Geburt zur richtigen Zeit und mit normaler Wehentätigkeit ein (Dale, Smith). Die Ergebnisse experimenteller Arbeiten über dieses Problem divergieren allerdings erheblich, wohl nicht zuletzt deshalb, weil diese Stoffe sich einem direkten Nachweis entziehen. Sie deuten aber darauf hin, daß neben den Stoffen des H.H.L. noch andere hormonale Faktoren an der Auslösung der Geburt beteiligt sein könnten.

Guggisberg (27) und auf seine Anregung auch Ludwig (5) suchten experimentell spezifisch wehenregende Substanzen in der Placenta nachzuweisen. Es zeigt sich, daß Placentarextrakt am Darm und am Uterus des Meerschweinchens, sowie am Kaninchendarm, kontraktionserregende Wirkung besitzt, die mit der Wirkung von H.H.L.-Extrakt vergleichbar ist. Hypophysen- und Placentarextrakt zeigen additive kontraktionserregende Wirkung andererseits führt Placentarextrakt, im Gegensatz zu Pituitrin, auch in hohen Dosen nie zur tetanischen Kontraktion des Testobjektes (rein physiologisch betrachtet also nicht zu einer maximalen Reaktion), sondern zu rhythmischen Kontraktionen.

Auf Grund dieser Versuche vermutete L u d w i g spezifisch wehen-
erregende Stoffe in der Placenta, die er in der Folge auch im Blute nach-
zuweisen suchte. Er prüfte das Serum von normalen, graviden, kreißenden
und puerperalen Frauen am überlebenden Kaninchendarm (den
Meerschweinchenuterus hielt er für zu wenig empfindlich) und stellte
fest, daß Serum nicht gravidier Frauen auch in starker Verdünnung eine
kontraktionsfördernde Wirkung, jedoch nur eine minimale Tonusstei-
gerung ergab. Schwangerenserum erzeugte nur geringe oder gar keine
Reaktionen, während das Serum kreißender Frauen eine ausgesprochene
Tonussteigerung mit verstärkten rhythmischen Kontraktionen ergab,
welche den Effekt von Normalserum weit übertrafen. Endlich stellte
Ludwig fest, daß nur der Extrakt reifer Placenten kontraktionseregende
Wirkung besitzt, nicht aber derjenige Unreifer. Aus diesen Ergebnissen
leitete L u d w i g die Auffassung ab, daß die unter der Geburt im Blut
nachgewiesenen wehen-erregenden Substanzen aus der Placenta stam-
men und daß die Ursache des Geburtseintrittes in der Placenta zu
suchen sei.

Berücksichtigt man allerdings die Vielfältigkeit der Forschungsergeb-
nisse, welche die Frage nach den Ursachen des Geburtseintrittes betref-
fen, so gewinnt man den Eindruck, daß die etwas vereinfachenden
Schlußfolgerungen L u d w i g s der Kompliziertheit des Problems nicht
gerecht werden. G u g g i s b e r g (2) betrachtet die sub partu im müt-
terlichen Blut nachgewiesenen wehen-erregenden Stoffe eher als hypo-
physären Ursprungs, ohne aber die Mitwirkung anderer endokriner
Organe, so der Placenta und der Schilddrüse, außer Betracht zu lassen.

Im ganzen spiegelt die Literatur deutlich die Kompliziertheit des
ganzen Problems und die methodischen Schwierigkeiten, die sich seiner
experimentellen Erforschung entgegenstellen. Umso mehr muß man sich
davor hüten, die Ergebnisse einzelner Versuchsreihen zu überwerten
und Teilergebnisse für die Lösung des Gesamtproblems zu halten. Bio-
logische Prozesse lassen sich nur selten auf eine einfache Gleichung
zwischen Ursache und Wirkung reduzieren. Speziell im Bereiche des
vegetativen Systems hat die moderne physiologische Forschung an Stelle
der einzelnen Funktionen ganze *Regulationsmechanismen* gesetzt. Diese
Vorstellung muß zweifellos auch auf den Vorgang des Geburtseintrittes
Anwendung finden. Auch die Auslösung der Geburt beruht nach dieser
Betrachtungsweise auf einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren,
andererseits auf dem Auftreten bzw. der Zunahme geburtsfördernder
Kräfte. Diese Konzeption des Gesamtvorganges darf bei der Erforschung
der einzelnen daran beteiligten Faktoren nie außer Acht gelassen wer-
den.

II. Problemstellung

Unter den Faktoren, die an der Geburtsauslösung beteiligt sein können, figuriert, wie unsere Uebersicht zeigt, in mehreren Theorien auch das Kind. Auch wenn wir von den mechanistischen Vorstellungen des Altertums absehen, so bleiben noch genügend Möglichkeiten einer Einwirkung der Frucht auf den mütterlichen Organismus, wenn man die enge Beziehung zwischen mütterlichem und fetalem Stoffwechsel in Betracht zieht. Ein weiterer Hinweis darauf, daß das Kind an der Geburtsauslösung beteiligt sein könnte, ist die eingangs erwähnte Tatsache, daß die artspezifisch begrenzte Schwangerschaftsdauer mit der fetalen Entwicklung zusammenhängt und daß die Geburt normalerweise bei einem bestimmten Reifegrad der Frucht eintritt. In gleicher Richtung weist auch die klinische Erfahrung, daß eine Verlängerung der Schwangerschaftsdauer durchaus nicht immer einer echten Uebertragung (überentwickelte Kinder) entspricht, sondern offenbar nicht selten auf einem langsameren Entwicklungstempo des Kindes beruht. Diese Ueberlegungen und Erfahrungstatsachen deuten durchaus auf eine — im biologischen Sinne — aktive Rolle des Fetus hin, auch wenn man sich dem Dogma des «Primates der Eizelle» bzw. der Frucht nicht ohne weiteres anschließt. Immerhin wäre in diesem Zusammenhang daran zu erinnern, daß auch der Trophoblast zur Frucht gehört und biologisch gewissermaßen als ein Organ des Embryos aufgefaßt werden könnte. Die dominierende Rolle des Chorions bei der Erhaltung der Schwangerschaft auf Grund seiner hormonalen Aktivität ist genügend bekannt. Die Aenderung des hormonalen Milieus mit dem Absinken des schwangerschaftserhaltenden Choriongonadotropins und dem Anstieg des Follikelhormons, das den Uterus auf kontraktionserregende Reize sensibilisieren soll, bildet zweifellos eine der wichtigsten Vorbedingungen für die Auslösung der Geburt, auch wenn wir von der Produktion wehen-erregender Stoffe, die L u d w i g der Placenta zuschreibt, absehen.

Es wäre aber außerdem auch denkbar, daß vom Fetus selbst, beispielsweise aus der reifenden kindlichen Hypophyse, uterusaktive Stoffe diaplacental an den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden, die zur Auslösung der Geburt beitragen. Wenn dies zutrifft, so müssen solche Stoffe

nicht nur im mütterlichen Blute sub partu, sondern auch im unmittelbar post partum entnommenen Nabelschnurblut nachzuweisen sein, und zwar wäre zu erwarten, daß der Titer im fetalen Blut ebenso hoch oder noch höher wäre, als im mütterlichen Kreislauf.

Diese Probleme, die sich konkret in der Frage nach dem Vorkommen wehenerregender Stoffe im Nabelschnurblut zusammenfassen lassen, stellten sich bei anderweitigen Untersuchungen an Nabelschnurblut, das an der Zürcher Universitätsfrauenklinik seit 1946 nach dem Verfahren von A n d e r e s und L a s z c z o w e r (23) fortlaufend zu Transfusionszwecken gewonnen wird.

Die Durchsicht der Literatur zeigte, daß derartige Untersuchungen an fetalem Blut erst von 3 Autoren ausgeführt wurden, auf deren Ergebnisse wir im folgenden zurückkommen werden. Wie sich aus der Fragestellung ergibt, muß in Verbindung mit der Prüfung von Nabelschnurblut zwangsläufig auch das mütterliche Blut berücksichtigt werden, da von vornherein anzunehmen ist, daß mit den zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden keine exakten quantitativen Werte zu ermitteln sind, sondern vor allem qualitative und vergleichende Bestimmungen durchführbar sind.

Neben den Arbeiten von L u d w i g , die wir bereits angeführt haben, sind in diesem Zusammenhang noch eine Reihe weiterer Autoren zu erwähnen, deren Arbeitsmethoden und Ergebnisse für uns wichtig sind.

So prüfte G u g g i s b e r g (26) am überlebenden Meerschweinchenuterus das Serum normaler, gravider und kreißender Frauen auf wehenerregende Stoffe. Seine Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. Meist trat eine leichte Tonussteigerung ein, doch ließen sich zwischen den drei untersuchten Blutkategorien keine sicheren Unterschiede nachweisen. Diese Feststellungen stehen im Gegensatz zu den Resultaten von L u d w i g , der zur Stützung seiner Thesen auch die Ergebnisse von F a l t a , F l e m i n g und A d l e r zitiert.

Auch H e n n e q u i n und H a r m a u d (15) wählten den überlebenden Meerschweinchenuterus als Testobjekt. Sie prüften Serum von gebärenden und nicht graviden Frauen verschiedenen Alters, außerdem aber auch männliches Blutserum und konnten in der kontrahierenden Wirkung keinen Unterschied nachweisen.

Im Gegensatz dazu stellte L ö n n e (11) fest, daß das Blut Gebärender wesentlich stärkere uterusaktive Wirkung besitzt als dasjenige nicht graviden Frauen. Er arbeitet mit Aetherextrakten der Blutproben und benutzte als Testobjekt den Meerschweinchenuterus.

Statt Serum verwendete F a h r a e u s (1) mit Natriumzitrat ver-

setztes Vollblut, das er am überlebenden Kaninchenuterus prüfte. Seine Ergebnisse faßt er dahin zusammen, daß das Blut gebärender Frauen die Tätigkeit des überlebenden Meerschweinchenuterus in stärkerem Maße beeinflußt, als das Blut wehenloser Schwangerer oder nicht graviden Frauen.

In diesem Zusammenhang möchten wir ferner die Untersuchungen von Backman (27) zitieren, auf die wir an anderer Stelle zurückkommen werden. Dieser Autor wies nach, daß auch wässerige Extrakte von Uterus, Darm und Muskulatur der Kuh auf den Meerschweinchenuterus kontraktionserregende Wirkung besitzen.

Ueber experimentelle Untersuchungen mit fetalem Blut liegen folgende Mitteilungen vor:

Fon t e s (12) stellte im Zusammenhang mit anderen Versuchen fest, daß Nabelschnurblut auf den Meerschweinchenuterus inaktiv sei.

Almagia (13) zeigte, daß das Serum eines hochgraviden Tieres bei einem anderen Tiere in der Nähe der Geburt als Wehenmittel wirkt. Diese wehenerregende Wirkung konnte auch am überlebenden Meerschweinchenuterus nachgewiesen werden. Er nimmt an, daß vom Fetus Stoffe auf die Mutter übergehen, welche gegen Ende der Schwangerschaft den Uterus zur Wehentätigkeit anregen.

Morra (16) machte ebenfalls Untersuchungen mit defibriniertem Blute am Meerschweinchenuterus. In 9 Versuchen stellte er fest, daß sein eigenes Blut, ferner das Blut nichtgraviden Frauen und Meerschweinchenblut eine Tonuserhöhung zur Folge hatten, wobei zwischen Plasma, Serum und defibriniertem Blute kein Wirkungsunterschied nachzuweisen war.

Gleiche Resultate erhielt er in 17 Fällen mit Blut graviden wehenloser Frauen. 6 Experimente mit Nabelschnurblut des Neugeborenen zeigten ebenfalls eine stimulierende Wirkung auf die Muskelfasern.

16 Versuche mit Blut von unter der Geburt stehenden Frauen und mit Blut von graviden Meerschweinchen zeigten dieselbe tonussteigernde Wirkung, aber intensiver und von längerer Dauer. Zwischen Blut aus der Eröffnungsperiode und solchem aus der Austreibungsperiode war kein Unterschied in der Wirkung festzustellen. Ob die Geburt später spontan verlief oder instrumentell beendet werden mußte, war ebenfalls irrelevant.

Jerlov (1) richtete sein Augenmerk vor allem auf die Wirkung des fetalen Blutes. In 4 Versuchen ließ er den Meerschweinchenuterus nur in Ringerlösung arbeiten. Er beobachtete eine ziemlich langdauernde Tonussteigerung mit relativ steilem Anstieg und langsamem Absinken.

Dann machte er 2 Versuche mit männlichem Zitratblut und erhielt

dasselbe Kurvenbild wie vorher mit Ringerlösung. Blut von nichtgraviden, fieberfreien Frauen zeigte in weiteren 3 Versuchen dasselbe Ergebnis und auch das Blut einer Gebärenden, die seit 6 Stunden unter Wehentätigkeit stand, zeigte keine stärkeren Ausschläge. Nur in weiteren 5 Versuchen mit Nabelstrangblut zeigten sich außer der sich lang hinziehenden Tonussteigerung auch klonische Kontraktionen mit allmählich zunehmender Amplitude, die oft nach einer oder zwei Stunden ihr Maximum erreichten. Bei keinem der übrigen Versuche kamen auch nur annähernd gleiche Effekte zustande. In der Folge machte J e r l o v 5 Parallelversuche mit mütterlichem, sub partu entnommenem Blute und Nabelschnurblut des gleichen Falles. Dabei kam er zum Schluß, daß das Nabelschnurblut unmittelbar nach normalem Partus entnommen, die Tätigkeit des überlebenden Meerschweinchenuterus mehr aktiviert als das Blut der Gebärenden.

J e r l o v schließt daraus, daß der Geburtseintritt durch wehen-erregende Stoffe ausgelöst wird, welche vom Fetus an das mütterliche Blut abgegeben werden. Er macht allerdings selbst das Eingeständnis, daß es gewagt sei, aus einer so kleinen Versuchsreihe so weitgehende Schlußfolgerungen zu ziehen.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, daß sowohl die recht zahlreichen Untersuchungen mit weiblichem Blut wie auch die wenigen Versuche mit Nabelschnurblut zu stark auseinandergehenden Ergebnissen geführt haben. Keine dieser Versuchsreihen war daher als Grundlage für die uns speziell interessierenden Experimente mit Nabelschnurblut zu verwerten. Sehr interessant wären an sich die Resultate von J e r l o v , doch ist seine Versuchsreihe sehr klein und die von ihm wiedergegebenen Kurvenbilder nicht überzeugend.

Es stellte sich uns daher von vornherein die Aufgabe, nicht nur mit Nabelschnurblut und sub partu entnommenem mütterlichem Blut zu arbeiten, sondern auch das Blut wehenloser schwangerer und nichtschwangerer Frauen, eventuell auch männliches Blut zu prüfen.

III. Eigene Versuche

1. Die Methodik

Die in der Literatur erhaltenen Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über uterusaktive Stoffe im weiblichen Blut, wie sie im vorhergehenden Abschnitt referiert wurden, zeigen derart große Unterschiede, wie sie bei einer so einfachen Fragestellung von vornherein nicht zu erwarten wären. Zweifellos sind diese Diskrepanzen im wesentlichen auf die Verschiedenheit der zur Anwendung gelangten Methoden zurückzuführen. Es erschien uns daher nicht zweckmäßig, eine dieser Methoden, soweit sie überhaupt ausführlicher erwähnt sind, unesehen zu übernehmen. Es stellte sich vielmehr zunächst die Aufgabe, eine Versuchstechnik auszuarbeiten, die unter gleichen Bedingungen gleiche Resultate lieferte, wobei der qualitative und der quantitative Nachweis dieser Stoffe Hand in Hand gingen.

Die Apparatur besteht im wesentlichen aus einem heizbaren Glasbecher mit Sauerstoffzuleitung und einem Kymographen mit Schreibhebel.

Als Testobjekt eignet sich nach der Auffassung von Ludwig am besten der Kaninchendarm, da er auf kontraktionsfördernde Reize am empfindlichsten reagieren soll. Trotzdem wählten wir den Meerschweinchenuterus, da dieser nach wie vor das klassische Testobjekt für uterusaktive Stoffe bildet. (Burn 22)

Unsere Methode entspricht damit im Prinzip derjenigen, welche in den Laboratorien der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel*, zur routinemäßigen Prüfung wehenenerregender Stoffe verwendet wird.

Vor Beginn der Versuche wurde eine Serie von virginellen Meerschweinchen separat gezüchtet. Nach H. Dale (4) sollen sich Tiere von 150—200 gr am besten eignen. Bei unseren Vorversuchen erhielten wir aber erst mit Tieren von 300—350 gr brauchbare Resultate und gingen auf Grund weiterer Versuche bis auf ein Gewicht von 350—400

* Den Herren Prof. Frommherz von der Fa. F. Hoffmann-La Roche, Basel und Prof. Monnier vom physiologischen Institut Zürich, die uns speziell bei der Beseitigung von Fehlerquellen in der Versuchsanordnung beraten haben, möchten wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichen Dank aussprechen.

gr. Da unsere Versuche während der Wintermonate durchgeführt wurden, befinden wir uns in Uebereinstimmung mit J. H. B u r n (22), welcher in den Herbst- und Wintermonaten schwerere Tiere von ca. 350 gr, im Frühjahr und Sommer dagegen leichtere Tiere empfiehlt.

Sofort nach Tötung des Tieres durch Nackenschlag wird der Uterus unter Vermeidung von Zug und Druck sorgfältig herauspräpariert, die beiden Hörner eingespannt und in die Glasbecher gebracht, die mit der vorgewärmten und mit Sauerstoff gesättigten Lösung bereitstehen.

Das einzelne Uterushorn, das als Testobjekt dient, muß ganz in die Nährlösung eingetaucht sein. Der Lösung wird während der ganzen Versuchsdauer reiner Sauerstoff aus einer Bombe zugeleitet.

In 40 Vorversuchen wurden zunächst alle in Betracht kommenden Faktoren ausgetestet.

Als Lösungen wurden geprüft:

1. Solutio physiolog. Ringeri Ph.H. V
2. Warmblüterringerlösung nach Fleisch

Da die mit diesen beiden Lösungen erzielten Ergebnisse übereinstimmten, wurde in der Folge ausschließlich mit Ringerlösung gearbeitet, die entsprechend der Reaktion des arteriellen Blutes auf ein p_h von 7,4 - 7,6 (Neutralrot = orange-rosa) eingestellt wurde.

Um eine Reaktionsänderung durch Dissoziation von Metallionen vom Aufhängeapparat des Testobjektes her zu vermeiden, wurde dieses vor Versuchsbeginn mit einer feinen Wachsschicht überzogen (M o n n i e r) 20.

Es wurde ferner der Einfluß der Temperatur der Lösung auf die Arbeitsweise des Testobjektes geprüft. Die gleichmäßigsten Kurvenbilder erhält man bei einer konstanten Temperatur von 25 Grad C. Langsame Temperaturschwankungen von ca. $\pm$ 5 Grad sind ohne Einfluß, während rasche Temperaturänderungen um 10 Grad Kontraktionen auslösen und eine — auch langsame — Erwärmung auf 60 Grad zur Kontraktur des Uterus führt.

Das Testobjekt

Auch unter Berücksichtigung des Tiergewichts (siehe oben) erweist sich erfahrungsgemäß im Experiment nicht jeder Uterus als geeignetes Testobjekt. In Ringerlösung allein zeigen die Uteri meist kleine, langgestreckte, wellenförmige Kontraktionen, seltener ausgesprochenere Spontankontraktionen. Uteri ohne jede Spontanätigkeit sind in der Folge auch im Versuch meist auf pharmakologische Reize nicht ansprechbar.

Die Prüfung des Testobjektes

Zur Prüfung der Uteri wurde ein standartisiertes Hypophysenhinterlappenpräparat verwendet. (Pituitrin Parke und Davis.) Die gleichmäßigste Reaktion ergab eine Dosis von 0,01 VE; höhere Dosierung erzeugte extreme tonische Kontraktion ohne Rückkehr zum Ausgangstonus.

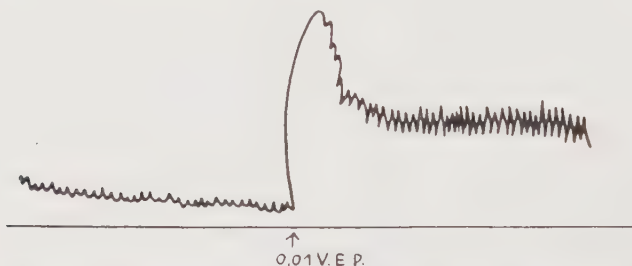


Abb. 1 zeigt die Reaktion des überlebenden Meerschweinchenuterus in Ringerlösung bei Zugabe von 0,01 VE Pituitrin. (▲)
(Alle widergegebenen Kurven sind photographische Originalkopien.)

Die verschiedene Ansprechbarkeit der Uteri veranlaßte uns, bei den Hauptversuchen jedes einzelne Testobjekt vor Einleitung des Versuchs mit 0,01 Pituitrin zu testen, wobei diese Dosis in einzelnen Fällen je nach der Empfindlichkeit des Uterus etwas variiert wurde.

Für die Beurteilung der Versuchsergebnisse sind diese Unterschiede in der Ansprechbarkeit der Testobjekte von großer Bedeutung. Es wird dadurch eine quantitative Auswertung der Kurven, wie sie von anderen Autoren versucht wurde, von vornherein in Frage gestellt.

Die Blutproben

Da von anderen Autoren teils mit Serum, teils mit Zitratvollblut gearbeitet worden war, prüften wir zuerst diese beiden Methoden mit Blut kreißender Frauen, konnten aber keine wesentlichen Unterschiede feststellen, sodaß wir im folgenden, um das Blut möglichst frisch und in physiologischem Zustand verwenden zu können, zitriertes Vollblut verwendeten. (5% Zusatz von 5% Natriumzitrat.) Die Feststellung Ludwig's (5), daß Zitratzusatz zum Blute den Effekt am Uterus modifiziere, konnten wir in der Folge widerlegen. Wir prüften in einer Serie von Vorversuchen die Wirkung der zur Verwendung gelangenden kleinen Zitratmengen und konnten nie einen Einfluß auf die Tätigkeit des Meerschweinchenuterus feststellen. Erst in höheren Konzentrationen

(von 10% aufwärts) bewirkt Natriumzitrat eine Hemmung der Uteruskontraktionen.

Die Blutentnahme erfolgte bei der Mutter durch Punktion einer Armvene. Das fetale Blut wurde nach der Methode von *Anderes* und *Laszcower* (23) durch sterile Punktion der Nabelschnur unmittelbar post partum gewonnen.

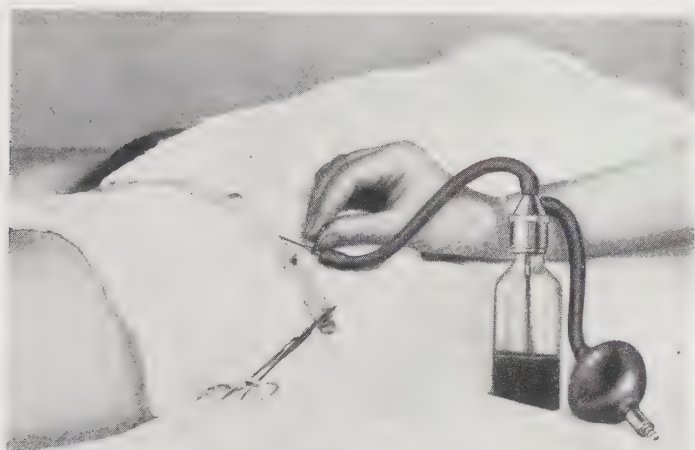


Abb. 2 zeigt die Blutentnahme aus der Nabelschnur nach der Methode von *Anderes* und *Laszcower*. (Bild aus der Originalarbeit.)

Das Blut wurde fast stets unmittelbar nach der Entnahme auf uterusaktive Stoffe untersucht, sodaß eine allfällige Einwirkung später im Blut auftretender Abbaustoffe ausgeschaltet war.

Das *Mischungsverhältnis Blut-Ringerlösung* ist von vornherein abhängig von der Empfindlichkeit des Testobjektes, also des Meerschweinchenuterus, und der Konzentration der nachzuweisenden uterusaktiven Stoffe im Blut. Aus versuchstechnischen Gründen ist eine Mischung des Blutes mit Ringerlösung erwünscht. Der Uterus wird zu Beginn jedes Versuches einige Zeit in reiner Ringerlösung gehalten bis zur Erreichung eines konstanten Ruhetonus und hierauf mit Pituitrin in der beschriebenen Weise auf seine Ansprechbarkeit geprüft. Nach Auswechseln der Lösung und darauffolgender Rückkehr des Uterus zum Ruhetonus kann nun das Blut der Ringerlösung beigegeben werden, ohne daß das Uterushorn durch einen plötzlichen Milieuwechsel und den damit verbundenen Manipulationen (Abkühlung und Sauerstoffentzug

bei Becherwechsel) in seiner Tonuslage gestört wird. Als *günstigstes Mischungsverhältnis* erwies sich ein Teil Blut auf 3 Teile Ringerlösung. (25 cm^3 Blut : 75 cm^3 Ringerlösung.)

2. Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen uterusaktiver Stoffe im Blut

Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildete, wie erwähnt, die Frage nach dem Vorkommen wehenerregender Stoffe im *fetalen* Blute. Sofern der Nachweis solcher Substanzen *qualitativ* gelang, stellte sich weiter die Frage, ob sich auf Grund dieser Versuche auch Schlüsse über das *quantitative* Vorkommen dieser Substanzen ziehen lassen, denn eine aktive Rolle des Fetus bei der Auslösung der Geburt könnte nur dann vermutet werden, wenn der Titer der uterusaktiven Stoffe im Nabelschnurblut höher oder wenigstens ebenso hoch wäre wie im mütterlichen Blut.

Die Möglichkeit, mit Hilfe dieser biologischen Testmethode quantitativ auswertbare Ergebnisse zu erhalten, mußte allerdings schon auf Grund der Vorversuche sehr skeptisch beurteilt werden. Eine wichtige Fehlerquelle, die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Meerschweinchenuteri, ließ sich allerdings leicht ausschalten, indem die beiden Hörner eines Uterus für die Prüfung von mütterlichem und fetalem Blut eines Falles *gleichzeitig* verwendet wurden, sodaß man nicht den von der Empfindlichkeit abhängigen *absoluten Grad* der Reaktion des Testobjektes, sondern lediglich eventuelle *Differenzen* zwischen mütterlichem und fetalem Blut zu berücksichtigen hatte. Von dieser Problemstellung ausgehend, prüften wir zunächst das Blut von 35 unter der Geburt stehenden Frauen, sowie in 23 Fällen das unmittelbar post partum aus der Nabelschnur gewonnene Blut des Kindes.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterschieden sich so sehr von den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen, daß sie uns zu einer Serie weiterer Untersuchungen veranlaßten. Zur Erläuterung der im Laufe unserer Experimente auftauchenden Probleme ist es zweckmäßig, über die Untersuchungsergebnisse, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind, zunächst in chronologischer Reihenfolge zu referieren.

Allgemein läßt sich der Gehalt eines Präparates bzw. einer Blutprobe an uterusaktiven Stoffen aus der Steilheit und der Höhe der Kontraktionskurve, d. h. aus der *Geschwindigkeit* und der *Intensität der Tonussteigerung*, ablesen.

Nach Zugabe der 25 ccm Zitratblut tritt nach wenigen Sekunden ein

ziemlich steiler Tonusanstieg auf, der nach ca. 10 Minuten wieder langsam abfällt, wobei rhythmische Kontraktionen von mehr oder weniger großer Amplitude auftreten. Dieser Reaktionstyp entspricht demjenigen nach Zugabe von Pituitrin bei der Prüfung des Testobjektes erhaltenen. (Abb. 1.)

Die Prüfung von Blut kreißender Frauen auf wehenerregende Stoffe fiel in 32 von 35 Fällen positiv aus. In quantitativer Hinsicht sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Meist entspricht die Uteruskontraktion auf Blutzugabe ungefähr derjenigen beim vorangehenden Pituitrintest (das Pituitrin wurde stets durch Wechsel der ganzen Lösung sorgfältig eliminiert), liegt also, da die Verdünnungsgrade des Pituitrins (in 100 ccm Ringerlösung) und diejenige des unbekannten uterusaktiven Prinzips im Blut (in 100 ccm Blut-Ringermischung) einander ungefähr entsprechen, zwischen 0,01 und 0,05 VE. Zweifellos besitzt auch der Meerschweinchenuterus, als gesamtes Organ betrachtet, eine untere und obere Reizschwelle, während die einzelne Muskelfaser dem Alles- oder Nichtsgesetz gehorcht. Der untere Schwellenwert ist charakterisiert durch den Minimalreiz, der die erregbarsten Muskelfasern zur Kontraktion bringt. Bei Steigerung der Reizintensität treten immer mehr Fasern in Aktion, bis schließlich die obere Reizschwelle erreicht wird, die alle Fasern zur Kontraktion bringt und damit die maximale Verkürzung des Muskels erzeugt, die auch durch übermaximale Reize nicht weiter gesteigert werden kann. Zwischen unterem und oberem Schwellenwert, also innerhalb der Reaktionsbreite, arbeitet der Meerschweinchenuterus einigermaßen quantitativ, doch scheinen hier, wie auch bezüglich der Höhe der unteren Reizschwelle, individuelle Unterschiede zu bestehen. Aber auch zwischen zwei Blutproben von Frauen, die beide unter der Geburt stehen, kann sich ein erheblicher Reaktionsunterschied ergeben. Ein Beispiel dieser Art zeigt Abb. 3.

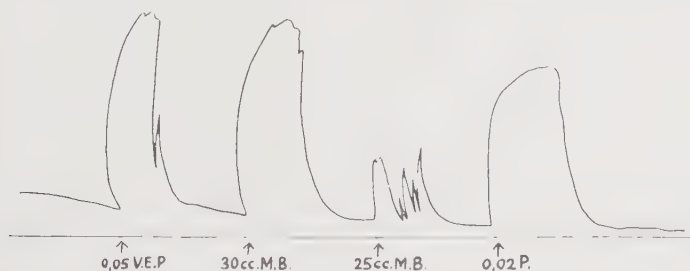


Abb. 5. Beispiel der Vergleichstestung von Pituitrin und mütterlichem Blut von 2 verschiedenen Frauen. Zuerst die Reaktion auf Pituitrin 0,05 VE ($\uparrow$ 0,05 VE P), dann auf mütterliches Blut ($\uparrow$ 30 ccm MB), später wieder mütterliches Blut ($\uparrow$ 25 ccm MB), zuletzt nochmals Pituitrin ($\uparrow$ 0,02 P).

Während wir mit dem Blut kreißender Frauen in 3 von 35 Fällen keine Reaktion am Meerschweinchenuterus erhielten, fiel der Test bei den 23 untersuchten Proben von Nabelschnurblut stets positiv aus.

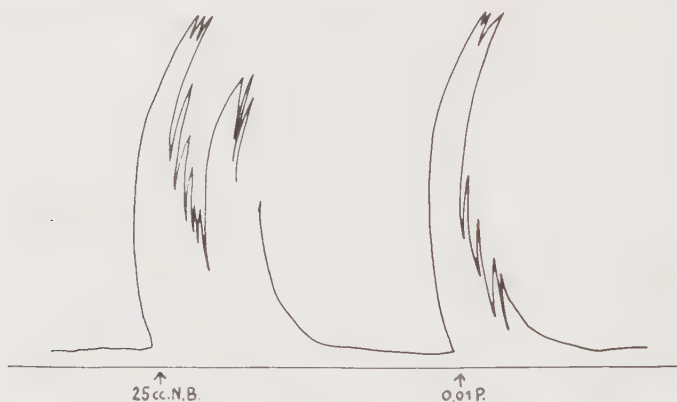


Abb. 4. Beispiel der Vergleichstestung von Nabelschnurblut ($\nearrow$ 25 ccm NB) und Pituitrin ($\nearrow$ 0,01 P).

Auch bei den Parallelversuchen von sub partu entnommenem mütterlichem Blut und dem entsprechenden Nabelschnurblut (15 Versuche) erhielten wir stets positive Reaktionen. Quantitativ ist der Ausfall der Reaktion in 5 Fällen bei beiden Blutproben gleich stark (Abb. 5).

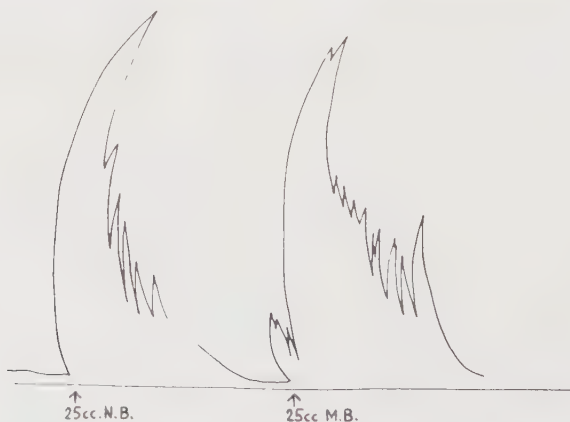


Abb. 5. Das mütterliche Blut und das ihres Kindes ergeben hier gleich starke Reaktionen. Zuerst Nabelschnurblut ($\nearrow$ 25 ccm NB), dann mütterliches Blut ($\nearrow$ 25 ccm MB).

In 5 Fällen ist die Reaktion auf das mütterliche Blut stärker (Abb. 6).

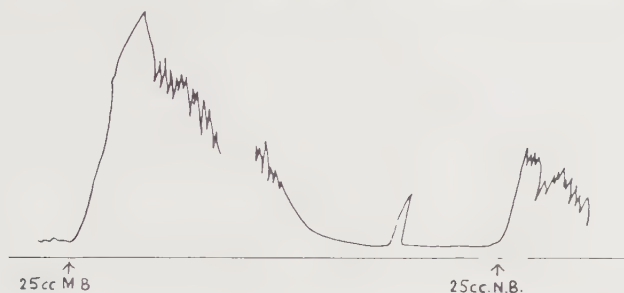


Abb. 6. Beispiel für die stärkere Wirkung von mütterlichem Blut ($\uparrow$ 25 ccm MB) als von Nabelschnurblut ($\uparrow$ 25 ccm NB).

In 7 Fällen dagegen zeigte das fetale Blut stärkere uterusaktive Wirkung als das mütterliche Blut (Abb. 7).

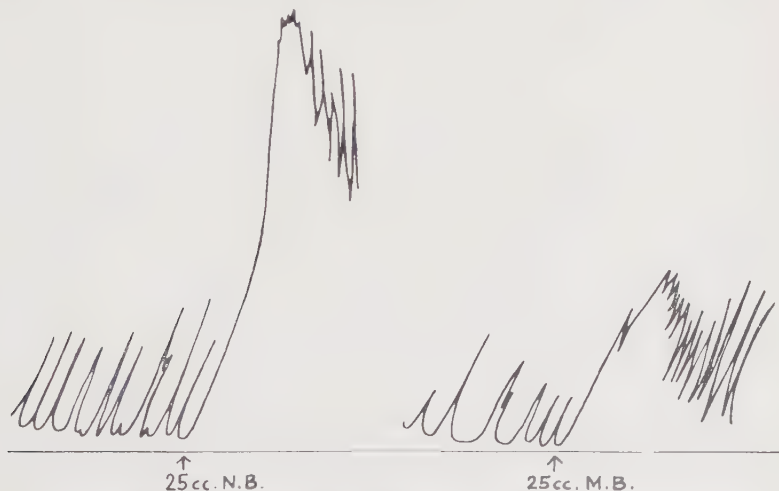


Abb. 7. Beispiel für die stärkere uterusaktive Wirkung von Nabelschnurblut ($\uparrow$ 25 ccm NB) als von mütterlichem Blut ($\uparrow$ 25 ccm MB).

Als Bilanz dieser ersten Versuchsreihe ergeben sich somit folgende Feststellungen:

1. Das Blut kreißender Frauen zeigt in 91,5% der untersuchten Fälle am überlebenden Meerschweinchenuterus tonussteigernde und sekundär auch wehenerregende Wirkung.

2. Das fetale, unmittelbar post partum aus der Nabelschnur entnommene Blut erzeugt diesen Effekt in 100% der untersuchten Fälle.
3. Es bestehen quantitative Unterschiede im Ausfall der Reaktion bei beiden Blutsorten, die sich aus der klinischen Situation der untersuchten Fälle nicht erklären lassen. Sie können einerseits durch Unterschiede im absoluten Gehalt des Blutes an wehenregenden Stoffen, andererseits aber auch durch verschiedene Reaktionslage des Meerschweinchenuterus bedingt sein.
4. Gesetzmäßige Unterschiede im Gehalt an wehenregenden Stoffen zwischen mütterlichem und fetalem Blut sub partu lassen sich auf Grund unserer Untersuchungen nicht feststellen. Wenn J e r l o v auf Grund von 5 Versuchen feststellte, daß der Titer der uterusaktiven Stoffe im Nabelschnurblut höher sei als im mütterlichen Blut, so muß auf Grund unserer mit analoger Versuchstechnik gewonnenen Resultate angenommen werden, daß es sich dabei sehr wahrscheinlich um ein Zufallsresultat infolge zu kleiner Versuchsserie handelt.

Auf Grund dieser Ergebnisse könnte man nun den Nachweis von uterusaktiven Stoffen im mütterlichen und fetalen Blut sub partu zum mindesten in qualitativer Hinsicht als geleistet betrachten. Man könnte ferner allein aus der Tatsache, daß solche Stoffe auch im fetalen Blut zu finden sind, auf eine aktive Mitwirkung des fetalen Organismus bei der hormonalen Auslösung der Geburt schließen, im Sinne der Jerlov'schen Schlußfolgerungen. Zweifellos sind aber so weitgehende Schlußfolgerungen nur auf Grund sehr eingehender experimenteller Untersuchungen zulässig. Vor allem stellt sich die Frage, ob es sich bei diesem Test wirklich um den Nachweis spezifisch wehenregender Stoffe, oder nur um einen «unspezifischen» Effekt anderweitiger uterusaktiver Substanzen im Blut handelt. Auch darüber geben die in der Literatur enthaltenen Untersuchungsergebnisse, wie unsere Uebersicht zeigt, keinen Aufschluß.

Es stellte sich daher weiter die Aufgabe, diese Untersuchungen auch bei *wehenlosen graviden Frauen* auszuführen. Sofern sich hier keine uterusaktiven Stoffe nachweisen ließen, hätte dies stark für die Spezifität der sub partu im mütterlichen und fetalen Blut nachgewiesenen Substanzen gesprochen. Wir prüften zunächst 11 Blutproben *wehenloser schwangerer Frauen in der 32. bis 40. Schwangerschaftswoche*. Wir erhielten auch hier in 10 Fällen positive Reaktionen, die quantitativ ebenfalls etwas wechselnde Intensität und keine charakteristischen Unter-

schiede gegenüber dem während der Wehentätigkeit entnommenen Blut erkennen ließen (Abb. 8).

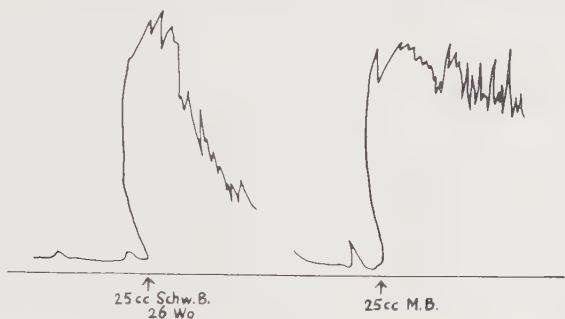


Abb. 8. Beispiel einer Vergleichstestung von Blut einer wehenlosen Schwangeren in der 26. Schwangerschaftswoche ($\uparrow$ 25 ccm Schw.B. 26. Wo) und mütterlichem Blut sub partu ($\uparrow$ 25 ccm M.B.).

Dieser Prozentsatz von 91% positiven Reaktionen schien uns zu hoch, um als Zufallsergebnis gelten zu können, vor allem auch, weil es sich ja um *positive Reaktionen* handelt. Das Ergebnis dieser Versuchsserie deutete somit darauf hin, daß der Effekt am Meerschweinchenuterus nicht durch spezifisch wehenerregende Stoffe erzeugt wird. Als weitere Möglichkeit drängte sich die Vermutung auf, daß der Effekt dem im Blute gravidier Frauen reichlich vorhandenen Follikelhormon zugeschrieben werden könnte, obwohl man annehmen muß, daß das Follikelhormon am Uterus eher *sensibilisierend* als direkt wehenerzeugend wirkt. Bevor wir aber zur Prüfung der reinen Follikelhormonwirkung übergingen, schien es uns wichtig, unsere Untersuchungen noch durch die Einbeziehung von *weiblichem Normalblut* und *männlichem Blut* zu vervollständigen, um die Frage des unspezifischen Effekts weiter abzuklären.

Wir untersuchten daher in der Folge das Blut von 15 *nicht graviden* Frauen zwischen 23 und 28 Jahren, von denen 10 in der *Proliferationsphase*, 5 in der *Sekretionsphase* des Zyklus standen. Es ergab sich in der ersten Gruppe die hohe Quote von 80% positiven Reaktionen, während bei den in der *Luteophase* stehenden Frauen in 5 Fällen nur eine positive Reaktion resultierte. Vergleichende Untersuchungen zwischen Normalblut aus der Proliferationsphase und Nabelschnurblut ergaben weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht typische Resultate. In einzelnen Fällen zeigte das Normalblut stärkere uterusaktive Wirkung als das — im übrigen ja stets aktive — fetale Blut (Abb. 9), während in anderen Fällen das umgekehrte Verhältnis festzustellen war (Abb. 10).

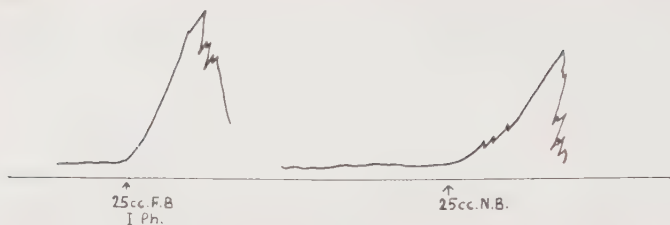


Abb. 9. Beispiel einer Vergleichstestung von Blut einer nichtgraviden Frau in der Proliferationsphase ($\uparrow$ 25 cc FB I.Ph) und Nabelschnurblut ($\uparrow$ 25 ccm NB).

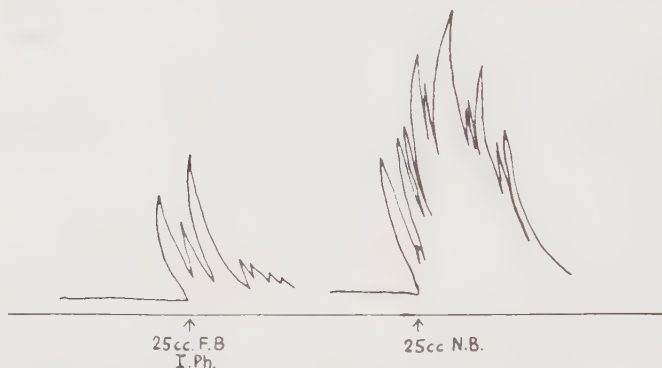


Abb. 10. Beispiel einer Vergleichstestung von Blut einer nichtgraviden Frau in der Proliferationsphase ($\uparrow$ 25 cc FB I.Ph) und Nabelschnurblut ($\uparrow$ 25 cc NB).

Das Resultat der in der Proliferationsphase stehenden Fälle mit 80% positiven Reaktionen könnte wieder auf eine mögliche Rolle des Follikelhormons hinweisen, wobei aber daran zu erinnern ist, daß die beim normalen Zyklus im Blute auftretenden Follikelhormonmengen nur einen Bruchteil (die zahlenmäßigen Angaben schwanken) der am Ende der Gravidität zirkulierenden Hormonmengen darstellen. Dieser Umstand legt die Annahme nahe, daß diese mit weiblichem Normalblut erhaltenen Reaktionen auf völlig unspezifische, dem H.H.L.-Hormon fernstehende Wirkstoffe zurückgehen. Es wäre auch daran zu denken, daß der Effekt am Meerschweinchenuterus infolge der Aenderung des (ionalen?) Milieus bei Zugabe der Blutproben zustandekommen könnte, wogegen allerdings bis zu einem gewissen Grade das Ausbleiben dieser Reaktion in anderen Fällen (weibliches Blut in Sekretionsphase) spricht. Jedenfalls erschien uns in diesem Zusammenhang die Untersuchung von männlichem Blut sehr interessant. Die Prüfung von 10 Blutproben von Männern im Alter von 23 bis 30 Jahren ergab nun 9 negative Reak-

tionen auf 1 positive. Dieses Resultat steht im Gegensatz zu demjenigen von Morra (16), der bei 9 Untersuchungen mit männlichem Blut am isolierten Meerschweinchenuterus stets Tonussteigerung erhalten hatte. Das Ausbleiben einer Reaktion bei Zugabe von männlichem Blut in fast allen unseren Versuchen spricht wieder stark gegen die Möglichkeit völlig unspezifischer Reaktionen.

Die Hypothese, daß die kontraktionserregende Wirkung des weiblichen Blutes auf seinem Gehalt an Follikelhormon beruhen könnte, tritt damit noch stärker in den Vordergrund.

Wir machten daher noch eine Serie von 9 Versuchen mit einem wasserlöslichen Follikelhormonpräparat in Reinsubstanz (Fenocyklin Ciba^{*}). Wir ließen Fenocyklin in steigenden Dosen von 0,2 bis 1 mgr/100 ccm Ringerlösung auf den Meerschweinchenuterus einwirken, konnten aber nie eine kontraktionsfördernde Wirkung beobachten, trotzdem auch diese Versuche nur mit Uteri ausgeführt wurden, welche zuvor mit Pituitrin auf ihre Ansprechbarkeit geprüft worden waren. Es zeigte sich sogar, daß nach Fenocyklinapplikation bei erneuter Pituitrinzugabe der Uterus erst verspätet und auf höhere Dosierung wieder anspricht (Abb. 11).

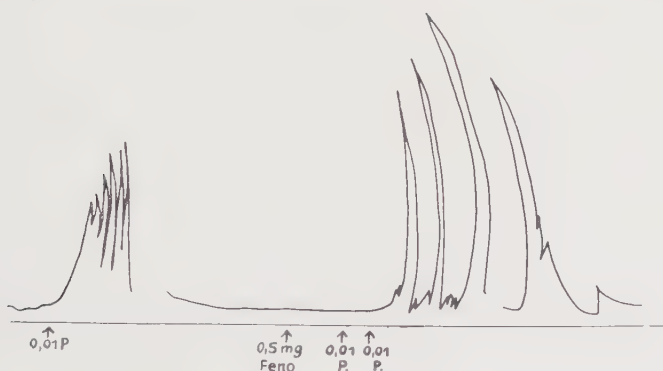


Abb. 11. Zuerst ist die Testung mit 0,01 Pituitrin ($\uparrow$ 0,01 P) sichtbar. Auf 0,5 mg Fenocyklin ($\uparrow$ 0,5 mg Feno) erfolgt nicht nur keine Reaktion, sondern der Uterus spricht auf die erste Zugabe von 0,01 Pituitrin ($\uparrow$ 0,01 P) gar nicht an, sondern erst verspätet auf eine zweite Zugabe von 0,01 Pituitrin ($\uparrow$ 0,01 P).

Es ergibt sich somit, daß Follikelhormon, zum mindesten in der Form dieses synthetischen Oestrogens, in den biologisch wirksamen Dosen keinen nachweisbaren kontraktionsfördernden Effekt, sondern eher eine

* Für die Ueberlassung des Präparates sind wir der wissenschaftlichen Abteilung der Ciba, Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

hemmende bzw. desensibilisierende Wirkung am überlebenden Meerschweinchenuterus ausübt.

Im Zusammenhang mit der Frage, ob die kontraktionserregende Wirkung mit gewissen Stoffwechselzwischenprodukten im Blut zusammenhängt, prüften wir in einer kleinen Versuchsreihe auch *Milchsäure*. Diese zeigte schon in Konzentrationen von 0,005 ccm der 96% *Milchsäure* eine Wirkung am Meerschweinchenuterus: sie erzeugt langgezogene, athetotische Wellen, die den bekannten *Ermüdungskurven* überlebender Muskelpräparate entsprechen.

IV. Diskussion

Fassen wir zunächst die Ergebnisse unserer Untersuchungen im folgenden in einer Tabelle zusammen, so läßt sich daraus folgendes entnehmen:

T a b. 1

Untersuchtes Material	Zahl der Fälle	positiv	Reaktion %	negativ
Nabelschnurblut	23	23	100	0
Mütterliches Blut:				
sub partu	35	32	91	3
in gravid.	11	10	91	1
Weibliches Normalblut:				
Prolif. phase	10	8	80	2
Sekret. phase	5	1	20	4
Männliches Blut	10	1	10	9
Fenocyclin	9	0	0	9

Eine tonussteigernde und sekundär wehenerregende Wirkung am überlebenden Meerschweinchenuterus läßt sich bei Prüfung von Nabelschnurblut stets, bei Verwendung von Blut kreißender oder wehenloser, hochgravider Frauen in über 90% der Fälle nachweisen. Beim weiblichen Normalblut nimmt die Zahl der positiven Reaktionen, auf die Gesamtzahl der Normalblutfälle bezogen, deutlich ab, ist jedoch bei den aus der Proliferationsphase stammenden Blutproben mit 80% noch auffallend hoch. Das umgekehrte Bild ergibt die Untersuchung von männlichem Blut.

Prinzipiell dürfen die Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen nicht rein zahlenmäßig nach positivem und negativem Ausfall der Reaktion ausgewertet werden. Dieses Vorgehen wäre angebracht, wenn es sich darum handeln würde, auf Grund eines sehr umfangreichen Materials gewisse Gesetzmäßigkeiten herauszuarbeiten.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse stellt sich in erster Linie die

Frage nach der Ursache der positiven Reaktionen. Bekanntlich gibt es zahlreiche physikalische und chemische Reize, die ein überlebendes Muskelpräparat zur Kontraktion bringen können. Wir haben bereits in den Vorversuchen u. a. festgestellt, daß rasche Temperaturerhöhung um 10 Grad, Sauerstoffmangel oder Austrocknung das Uteruspräparat zur Kontraktion bringen. Wir haben der Ausschaltung dieser Störfaktoren besondere Aufmerksamkeit geschenkt und glauben annehmen zu dürfen, daß «Spontankontraktionen» unter unseren Versuchsergebnissen keine Rolle spielen. Es darf ferner vorausgesetzt werden, daß auch leichte Schwankungen des p_{H} der Nährlösung, wie sie bei der Zugabe der Blutprobe auftreten können, diese Kontraktionen des Testobjektes nicht erzeugen können, da sonst noch weit mehr positive Reaktionen, z. B. auch beim männlichen Blut, zu erwarten wären.

Die Tatsache, daß diese uterusaktiven Stoffe nicht nur im fetalen Blut und bei der unter der Geburt stehenden Frau, sondern — in abnehmender Frequenz — auch in graviditate und im weiblichen Normalblut zu finden sind, spricht dafür, daß es sich dabei nicht oder nicht ausschließlich um spezifisch wehenerregende, sondern ganz einfach um kontraktionserregende Substanzen handelt. Man könnte darauf hinweisen, daß der Kreis der in Betracht zu ziehenden Stoffe bereits sehr klein wird, wenn man berücksichtigt, daß diese kontraktionserregende Wirkung beim männlichen Blut (mit einer Ausnahme) vermißt wird. Alle diese Feststellungen deuten auf einen für den weiblichen Organismus spezifischen Stoff hin, und unter den bekannten Stoffen dieser Art kommt ausschließlich das Follikelhormon in Betracht, dem ja schon auf Grund anderweitiger Untersuchungen eine wesentliche Rolle bei der Auslösung des Geburtsvorganges zugeschrieben wird. Leider verliefen unsere Versuche mit dem einzigen wasserlöslichen Follikelhormonpräparat, dem Fenocyclin Ciba, vollkommen negativ. Dies bedeutet allerdings noch keinen zwingenden Beweis gegen eine Aktivität des Follikelhormons. Das Deisynolsäurederivat Fenocyclin unterscheidet sich chemisch immerhin nicht unwesentlich von dem oder den natürlichen Oestrogenen und es wäre denkbar, daß die kontraktionserregende Wirkung am Uterus, deren Mechanismus übrigens unbekannt, vielleicht aber nur unspezifischer Natur ist, auf einem bestimmten Detail der chemischen Konstitution beruht, welches dem synthetischen Oestrogen fehlt.

Die Auswertung unserer eigenen Versuche führt uns zu folgenden Feststellungen:

1. Im Blute von nichtschwangeren, schwangeren und kreißenden Frauen, sowie im fetalen Blute (sub partu dem Nabelstrang ent-

- nommen) befinden sich Stoffe, die beim überlebenden Meerschweinchenuterus Kontraktionen auslösen.
2. Die Gegenüberstellung der Kurvenbilder aus Parallelversuchen mit Blut der Mutter und ihrem Fetus ergeben keine gesetzmäßigen Unterschiede.
 3. Männliches Blut zeigte in 10 Versuchen nur einmal kontrahierende Wirkung.
 4. Bei der Prüfung von Pharmaka ergab ein wasserlösliches Follikelhormonpräparat (Fenocyclin Ciba) nie Kontraktionen. Bei Zugabe von Milchsäure erhält man das bekannte Bild der Ermüdungskurve des Muskels.

Unsere Ergebnisse entsprechen im Prinzip denjenigen von *Morra*, *Hennequin* und *Harmaud*. Im Gegensatz zu *Guggisberg*, der bei analogen Untersuchungen am Meerschweinchenuterus selten eine Reaktion beobachtete, erhielten wir einen so hohen Prozentsatz positiver Reaktionen, daß zwischen den einzelnen Blutsorten keine signifikanten Unterschiede zu erkennen sind. Die Auffassung von *Ludwig*, wonach der Meerschweinchenuterus ein zu wenig ansprechbares Testobjekt für diese Versuche darstellt, wird somit durch unsere Untersuchungsergebnisse widerlegt.

Ueber die *Natur und Herkunft* dieser Stoffe läßt sich auf Grund dieser Versuche keine sichere Aussage machen. Im Hinblick auf die Feststellungen von *Bacckman*, daß der gleiche Effekt am Meerschweinchenuterus auch mit verschiedenen Organextrakten erzeugt werden kann, könnte auch an eine Wirkung irgendwelcher Eiweißkörper gedacht werden, so daß beispielsweise die Ergebnisse, die *Ludwig* bei der Verwendung von Placentarextrakt erhielt, mit größter Vorsicht interpretiert werden müssen.

Auch die Folgerung, daß es sich bei diesen Stoffen um spezifisch Wehenerregende handle, die auf die Geburtsvorgänge einen eminenten Einfluß ausüben, wagen wir nicht zu ziehen. Diese Vorsicht wird uns durch unsere übrigen Versuchsergebnisse auferlegt, bei denen auch Blut von nichtgraviden und schwangeren Frauen in jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft diese Wirkung zeigte. Es scheint doch, daß experimentelle Versuche dieser Art mit überlebenden Muskelpräparaten sich zwar zum Nachweis kontraktionserregender Substanzen eignen, jedoch zu wenig selektiv sind, zu deren Differenzierung in spezifisch wehenerregende und unspezifisch wirkende Faktoren.

Die bisherigen Bemühungen, der Frage nach den Ursachen des Geburtseintrittes von dieser Seite her näher zu kommen, haben somit zu keinen entscheidenden Resultaten geführt.

V. Zusammenfassung

Die Auslösung des Geburtsvorganges beruht auf einem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, unter denen hormonale Regulationsmechanismen nach heutiger Auffassung an erster Stelle stehen.

Die bisherigen Versuche zum Nachweis wehenerregender Stoffe im Blute gebärender Frauen, meist parallel mit Untersuchungen bei wehenlosen Schwangeren durchgeführt ergaben sehr widersprechende Resultate.

Hält man auf Grund der positiven Ergebnisse das Vorkommen solcher Stoffe sub partu für bewiesen, so stellt sich die Frage nach ihrer Herkunft, wobei neben der Placenta, d. h. dem Chorionepithel, auch der fetale Organismus, vor allem die reifende kindliche Hypophyse als Bildungsstätte theoretisch in Betracht fallen.

Diese Arbeitshypothese bildet den Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchungen über wehenerregende Stoffe, deren Resultate in Tabelle 1 (S. 29) zusammengefaßt sind. Es geht daraus hervor, daß mit der von uns angewendeten Untersuchungsmethode solche uterusaktive Stoffe nicht nur im Nabelschnurblut und im Blute kreißender Frauen, sondern auch in graviditate (20. bis 40. Schwangerschaftswoche), sowie im weiblichen Normalblut nachzuweisen sind. Diese Tatsache spricht dafür, daß es sich bei diesen Stoffen nicht um spezifisch wehenerregende Substanzen handelt. Die negativen Versuchsergebnisse bei Prüfung von männlichem Blut deuten auf die Möglichkeit hin, daß dieser kontraktionserregende Effekt durch geschlechtsspezifische Substanzen im Blute zustande kommt, wobei theoretisch vor allem das Follikelhormon in Betracht zu ziehen wäre. Die Prüfung eines synthetischen, wasserlöslichen Oestrogens in Reinsubstanz (Fenocyclin Ciba) ergibt aber durchwegs negative Reaktionen, was allerdings die Möglichkeit nicht ausschließt, daß die uterusaktive Wirkung an die chemische Konstitution der natürlichen Oestrogene gebunden ist. Ueber die Herkunft und die Natur dieser uterusaktiven Stoffe geben somit bisher weder unsere eigenen, noch die in der Literatur enthaltenen Untersuchungsergebnisse näheren Aufschluß.

LITERATURVERZEICHNIS

- M. ALMAGIA 13: Ref. Ber. Gyn. 18, 148, 1931
 ANDERES und LASZCZOWER 23: Schweiz.med.Wschr. 713, 1947
 BACKMANN 27: Pflügers Archiv f. Physiol. 189, 1921
 R. BIRCHER, E. ROTHLIN 29: Aerztl. Mt.hefte 3, 1947
 J. BURN 22: Biol. Auswertungsmethoden Springer, 1937
 G. EFFKEMANN 7: Zbl. Gyn. 338, 1941
 J. FONTES 12: Arch. Gynaek. 155, 1934
 J. H. GADDUM 17: Die gefäßerw. Stoffe d. Gewebe. Thieme Leipzig 1936
 G. GROSSI 14: Monit. ostet. 3, 469, 1931
 H. GUGGISBERG 2: Hdb. Seitz Amreich, Biol. und Path. d. Weibes, Bd. 8, 91 ff.
 Urban und Schwarzenberg, Wien, 1944
 — 3: Schweiz. med. Wschr. 825, 1940
 — 8: Schweiz. med. Wschr. 180, 1943
 — 25: Ztschr. Gebh.Gyn. 1913
 E. HAAKE 18: Arch. exper. Path. 150, 119, 1930
 L. HENNEQUIN et J. HARMAUD 15: Ref. Ber. Gyn. 24, 742, 1933
 W. HERBRAUD und K. JAEGER 6: Zbl. Gyn. 77, 1941
 E. JERLOV 1: Acta obstet. et gynec. Scand. Bd. 5, 128, 1926
 F. LÖNNE 11: Arch. Gynaek. 121, 1924
 F. LUDWIG 5: Mschr. Geburtsh. 50, 256, 1919
 M. MONNIER 20: Erregungsleitung in d. Arterienwand. Helv. Physiol. Acta 249, 1943
 — 21: Helv. Physiol. Acta 279 ff., 1944
 G. MORRA 16: Ref. Ber. Gyn. 27, 58, 1934
 MÜHLBACH, KNAUS, TSCHERNE: Die weibl. Sexualhormone in der Pharmakoth.
 H. Huber, Bern, 1948
 K. SIEVERS: Ztschr. Gebh. Gyn. 122, 1, 1941
 S. TAPFER: Arch. Gynaek. 164, 435, 1937
 M. WEINHÖFER: Ztschr. Gebh. Gyn. 8, 10, 691
 K. ZIPF und P. HÜLSMEYER: Arch. exp. Path. 173, 1, 1933

Zum Schluß möchte ich zuerst Herrn Prof. E. Anderes für die großzügige Ueberlassung des Laboratoriumplatzes in seiner Klinik danken.

Herzlichen Dank Herrn Priv.Doiz. Dr. E. Glatthaar für die Anregung zu dieser Arbeit, für die Leitung derselben und die freundlichen Beratungen.

Danken möchte ich auch der Cheflaborantin der Univ. Frauenklinik Frä. E. Plötscher für ihre bereitwillige Hilfe bei den experimentellen Arbeiten.

CURRICULUM VITAE

Am 20. November 1923 in Horgen (Zch.) geboren, besuchte ich die dortige Primarschule. Nach dem frühen Tode meines Vaters begrub ich den Wunsch, Medizin zu studieren und besuchte die Kantonale Handelsschule in Luzern, um das Handelsdiplom zu erlangen. Ich konnte mich aber von meinem früheren Ziele nicht trennen, sodaß ich mich am Institut Minerva Zürich auf die Lateinmatur vorbereitete und im Herbst 1942 die eidgenössische Reifeprüfung in Basel bestand.

Ich studierte Medizin an den Universitäten Zürich und Genf. In Zürich schloß ich im Herbst 1948 mit dem eidg. medizinischen Staatsexamen ab.

